

**FICHA IDENTIFICATIVA****Datos de la Asignatura**

|                        |                                                      |
|------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Código</b>          | 46496                                                |
| <b>Nombre</b>          | Bases moleculares del desarrollo y función hepáticos |
| <b>Ciclo</b>           | Máster                                               |
| <b>Créditos ECTS</b>   | 4.5                                                  |
| <b>Curso académico</b> | 2022 - 2023                                          |

**Titulación(es)**

| <b>Titulación</b>                                        | <b>Centro</b>                      | <b>Curso</b> | <b>Periodo</b>      |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------|---------------------|
| 2254 - M.U. en Aproximaciones Moleculares CC Salud 23_V3 | Facultad de Medicina y Odontología | 1            | Primer cuatrimestre |

**Materias**

| <b>Titulación</b>                                        | <b>Materia</b>                                                | <b>Caracter</b> |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------|
| 2254 - M.U. en Aproximaciones Moleculares CC Salud 23_V3 | 3 - Biotransformación, metabolismo de fármacos y xenobióticos | Obligatoria     |

**Coordinación**

| <b>Nombre</b>                 | <b>Departamento</b>                  |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| JOVER ATIENZA, RAMIRO         | 30 - Bioquímica y Biología Molecular |
| O'CONNOR BLASCO, JOSE ENRIQUE | 30 - Bioquímica y Biología Molecular |

**RESUMEN**

El hígado es un órgano altamente diferenciado que desempeña un papel clave en nuestro organismo al ser el centro metabólico por excelencia y participar activamente en el control de la homeostasis.

El hígado recibe, procesa y almacena compuestos absorbidos del tracto gastrointestinal y libera metabolitos a partir de estos compuestos según las necesidades. Tiene un papel fundamental en el metabolismo de glúcidos, lípidos, aminoácidos y ácidos biliares; sintetiza la mayor parte de las proteínas plasmáticas y colabora con el sistema inmunitario mediante la respuesta hepática de fase aguda. Además, es el centro del metabolismo y biotransformación de fármacos y xenobióticos, y el lugar donde se catabolizan muchas hormonas. Todos estos procesos se adaptan a las necesidades del organismo y están altamente regulados.



Debido a su papel clave, el estudio del desarrollo y función hepáticos, y de los factores implicados en su regulación, se ha convertido en un área prioritaria de investigación básica. Por otra parte, como las enfermedades hepáticas tienen una prevalencia elevada en nuestra sociedad, la investigación en hepatología también se ha convertido en un área de investigación muy activa dentro de la biomedicina.

El objetivo de esta asignatura es el de conseguir que el alumno conozca y comprenda los conceptos básicos, los métodos y las técnicas relacionados con las bases moleculares del desarrollo y función del hígado, el control del fenotipo hepático y los procesos patológicos relacionados.

## CONOCIMIENTOS PREVIOS

### Relación con otras asignaturas de la misma titulación

No se han especificado restricciones de matrícula con otras asignaturas del plan de estudios.

### Otros tipos de requisitos

No hay

## COMPETENCIAS

### 2254 - M.U. en Aproximaciones Moleculares CC Salud 23\_V3

- Que los/las estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio.
- Que los/las estudiantes sean capaces de integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de sus conocimientos y juicios.
- Que los/las estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.
- Que los/las estudiantes posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo
- Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.
- Conocer en profundidad y comprender la organización a nivel molecular de células, sistemas y procesos de relevancia en las Ciencias de la Salud.
- Conocer en profundidad y comprender las bases moleculares de la enfermedad.



- Conocer en profundidad y comprender las metodologías de investigación básica aplicables a las Ciencias de la Salud.
- Tener capacidad de analizar y sintetizar un problema.
- Tener capacidad de comunicación oral y escrita en una segunda lengua científica.
- Tener capacidad de localizar información.
- Tener capacidad de trabajar en equipo
- Tener capacidad de desarrollar un trabajo interdisciplinar.
- Conocer y comprender los conceptos básicos sobre las bases moleculares del desarrollo embrionario del hígado y del control del fenotipo hepático, así como las implicaciones clínicas derivadas de las alteraciones de estos procesos.
- Conocer, comprender y manejar en la práctica métodos y técnicas de biología molecular aplicados al estudio de la regulación del desarrollo y de la función hepática.
- Aprender a identificar, manejar y presentar adecuadamente en informes y exposiciones públicas, conocimientos existentes sobre aspectos básicos y clínicos de del desarrollo embrionario del hígado, el control génico de su fenotipo y la regulación del metabolismo hepático.

## RESULTADOS DE APRENDIZAJE

- Tener conocimiento del papel clave del hígado en nuestro organismo al ser el centro metabólico por excelencia y participar activamente en el control de la homeostasis.
- Tener conocimiento del desarrollo embrionario del hígado y las aplicaciones de sus células progenitoras en biomedicina.
- Identificar los mecanismo clave de la regulación transcripcional en el control metabólico a largo plazo y en la disfunción hepática.
- Identificar las distintas familias de factores de transcripción y su papel pleiotrópico en el metabolismo.

## DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS

### 1. Desarrollo embrionario del hígado

En esta unidad temática vamos a explicar los mecanismos morfogenéticos implicados en el desarrollo embrionario del hígado. Introduciremos la estructura del hígado, las células que lo componen y su origen embrionario.



## **2. Genes implicados en el desarrollo del hígado**

En esta unidad estudiaremos el desarrollo del hígado a través de los genes implicados en el proceso. Factores de transcripción, vías de señalización y fases más importantes.

## **3. Fuentes alternativas de hepatocitos: progenitores, células madre y células reprogramadas (transdiferenciación)**

Posibles fuentes alternativas a los hepatocitos humanos. Sus aplicaciones en función del método de obtención. Principales ventajas e inconveniente de cada una de ellas.

## **4. Funciones hepáticas e integración metabólica**

Revisión de las funciones del hígado y su integración en el contexto general del organismo. Aspectos clave e importancia de las funciones específicas del hepatocito (colesterol, proteínas plasmáticas, lipoproteínas, ácidos biliares, bilirrubina, etc.).

## **5. Regulación del metabolismo y funciones hepáticas**

Revisión de los mecanismos generales y particulares de regulación del metabolismo hepático. Ejemplos de mecanismos característicos de regulación hepática a corto y a largo plazo.

## **6. Regulación transcripcional y post-transcripcional de la expresión génica en eucariotas**

Aspectos básicos y avanzados de regulación de la expresión génica en eucariotas a nivel transcripcional y post-transcripcional. Aspectos básicos y avanzados de regulación epigenética.

## **7. Factores de transcripción hepáticos, receptores nucleares y coactivadores**

Características estructurales y dinámicas, de los factores de transcripción hepáticos. Clasificación. La superfamilia de los receptores nucleares: características fundamentales. Receptores nucleares hepáticos y su conexión metabólica. Otros factores de transcripción típicos del hepatocito: Ejemplos y relevancia en metabolismo y en enfermedades metabólicas.

## **8. Regulación transcripcional de las funciones endógenas del hepatocito y control del fenotipo hepático: CAR y PXR, los receptores nucleares sensores de xenobióticos**

A partir de esta unidad temática se inicia el estudio de una serie de procesos de regulación, dirigidos por factores de transcripción, que son clave en distintos contextos metabólicos del hígado:

Los receptores nucleares CAR y PXR, y su función en la regulación del metabolismo y eliminación de xenobióticos. Papel en la interacción farmacológica. CAR y PXR en el control del metabolismo energético, y en la eliminación de la bilirrubina.



## **9. El receptor de Hidrocarburos Aromáticos**

El receptor de hidrocarburos aromáticos y su papel en el metabolismo y bioactivación de xenobióticos. Mecanismo de activación y vías de señalización canónicas y no canónicas. Implicaciones en carcinogénesis.

## **10. Metabolismo lipídico y su regulación. Proteínas de Unión al Elemento de Respuesta a Esteroles. PPARalfa y PPARgamma: los receptores nucleares sensores de lípidos**

Vías de la síntesis, almacenamiento y oxidación de lípidos en el hígado. Regulación de la síntesis de colesterol, ácidos grasos y triglicéridos por los factores SREBPs. El receptor nuclear PPARalfa: oxidación y transporte de ácidos grasos, síntesis de lipoproteínas y metabolismo de la glucosa. El receptor PPARgamma: lipólisis de triglicéridos circulantes y su acumulación en los tejidos. Ligandos de los PPARs: utilidad terapéutica y efectos adversos.

## **11. Colesterol, sales biliares y su regulación. Los receptores nucleares LXR y FXR**

Control de la homeostasis del colesterol en el organismo. LXR: el receptor de oxisteroles y su función. FXR: el receptor de ácidos biliares y su función. Los receptores LRH-1 y SHP. Interconexiones y control del catabolismo del colesterol. Otras funciones de LXR, FXR y SHP.

## **12. Otros mecanismos de control transcripcional de la homeostasis energética: Foxo1, CREB, PGC1alfa, FOXA1, CEBPs, HNF4alfa**

Foxo1 y el control de la gluconeogénesis por la insulina. La vía CREB / PGC1alfa y el control de la gluconeogénesis por glucagón. Factores de transcripción hepáticos FOXA, C/EBP y HNF4alfa: control del metabolismo energético y consecuencias de su inactivación o deficiencia.

## **13. Regeneración Hepática**

Procesos moleculares en las distintas etapas de la regeneración hepática. Hepatectomía. Células implicadas. Regeneración en trasplante y en hepatotoxicidad.

## **14. Fibrosis hHepática**

Fibrosis hepática: definición, causas y consecuencias. Determinantes moleculares. Células implicadas. Modelos experimentales. Nuevas estrategias terapéuticas.



**15. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis**

La enfermedad hepática por depósito de grasa: definición, causas y consecuencias. Prevalencia y estadios. Origen metabólico y origen iatrogénico por medicamentos. Determinantes moleculares. Mecanismos transcripcionales implicados: vías canónicas y no canónicas.

**VOLUMEN DE TRABAJO**

| ACTIVIDAD                | Horas        | % Presencial |
|--------------------------|--------------|--------------|
| Clases de teoría         | 20,00        | 100          |
| Trabajos en grupo        | 10,00        | 100          |
| Seminarios               | 10,00        | 100          |
| Prácticas en laboratorio | 5,00         | 100          |
| <b>TOTAL</b>             | <b>45,00</b> |              |

**METODOLOGÍA DOCENTE**

La docencia de esta asignatura se realizará mediante las siguientes aproximaciones metodológicas: clases magistrales, sesiones de seminarios prácticos y de seminarios preparados por los alumnos, y asistencia a tutorías.

En las clases de teoría se presentará una visión global del tema a tratar, incidiendo especialmente en los conceptos clave. En la misma sesión se indicarán los recursos más adecuados para una profundización en el tema, de forma que el alumno complete su formación en el mismo

.La asignatura está planteada para ser desarrollada en forma de trabajo presencial y no presencial.

**EVALUACIÓN**

La evaluación del aprendizaje de los estudiantes se realizará mediante la valoración de los siguientes apartados:

1. Un examen teórico con cuestiones tipo test que se realizará en el aula. Esta prueba valdrá el 50% de la nota y se realizará tras la finalización de las clases de la asignatura.
2. Además el estudiante preparará un seminario sobre un tema escogido en relación a los conceptos teóricos impartidos que tendrá un valor de un 40% de la nota.
3. El profesor también valorará su interés en la asignatura, expresado como su participación en las discusiones organizadas, las contestaciones a las preguntas que realice el profesor durante las sesiones presenciales, su asistencia a tutorías personales y/o cualquier otro tipo de actividad llevada a cabo por el estudiante en relación con la asignatura. De estos conceptos se podrá conseguir hasta un 10% en la calificación final de la asignatura.



La nota final de la asignatura será la suma de la obtenida en la evaluación de los créditos teóricos y de las actividades adicionales según las relaciones previamente descritas.

## REFERENCIAS

### Básicas

- The liver: biology and pathology. Editor: Irwin M. Arias; James L. Boyer; etc. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Transcriptional regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2006; 86(2):465-514
- Pinzani M, Dooley JS, Lok ASF, Garcia-Tsao G. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System.* Wiley-Blackwell; 2018.
- Friedman L, Martin P. *Handbook of Liver Disease.* 4th ed. Elsevier Health Sciences; 2018
- Schiff ER, Maddrey WC, Reddy KR. *Schiff's Diseases of the Liver.* 12th ed. Newark: John Wiley & Sons, 2017
- Sanyal AJ, Terrault NA, Lindor KD, Boyer TD. *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease.* Seventh;7; ed. US: Elsevier; 2016.

### Complementarias

- Manipulating the mouse embryo: a laboratory manual. Editor: Andras Nagy. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003.
- Schrem H, Klempnauer J, Borlak J. Liver-enriched transcription factors in liver function and development. Part I: the hepatocyte nuclear factor network and liver-specific gene expression. *Pharmacol Rev.* 2002; 54(1):129-58.
- Schrem H, Klempnauer J, Borlak J. Liver-enriched transcription factors in liver function and development. Part II: the C/EBPs and D site-binding protein in cell cycle control, carcinogenesis, circadian gene regulation, liver regeneration, apoptosis, and liver-specific gene regulation. *Pharmacol Rev.* 2004; 56(2):291-330.